

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 OCT. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354\*03

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 1/2

**BR1**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DD 540 • F / 210502

<b>REMARQUES</b> DATE 75 INPI PARIS B LIEU 0213115 N° D'ENREG. 21 OCT. 2002 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT AT. 21 OCT. 2002 PAR L'INPI		<b>REQUÊTE EN DÉLIVRANCE</b> NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  Cabinet SUEUR & L'HELGOUALCH 109, boulevard Haussmann 75008 PARIS	
Vos références pour ce dossier (facultatif) B1365FR			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		N° _____ Date _____	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Composition pharmaceutique associant le ténatoprazole et un anti-inflammatoire.			
<b>DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>DEMANDEUR</b> (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		NEGMA GILD	
Prénoms			
Forme juridique		société en commandite simple	
N° SIREN		14 43 26 82 48	
Code APE-NAF		244.C	
Domicile ou siège		Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg	
Rue			
Code postal et ville		17 81 17 TOUSSUS LE NOBLE	
Pays		FR FR	
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

REMISE DES PIÈCES DATE <b>75 INPI PARIS B</b> LIEU <b>0213115</b>		Réservé à l'INPI	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		DB 540 W / 210502	
<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		Cabinet SUEUR & L'HELGOUALCH	
Nom Prénom Cabinet ou Société		109, boulevard Haussmann	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		17 5 10 18 PARIS	
Adresse Rue Code postal et ville Pays		FR	
N° de téléphone (facultatif)		01 53 30 26 30	
N° de télécopie (facultatif)		01 53 30 26 39	
Adresse électronique (facultatif)		sueur@cabinet-sueur.fr	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'Inventeur(s)	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG	
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», Indiquez le nombre de pages jointes		1	
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>	



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*03

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

Page suite N° 1.../1...



RECEVÉ DES PIÈCES  
DATE 75 INPI PARIS B  
LIEU 0213115  
N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

CB 829 G V / 010702

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B1365FR
<input checked="" type="checkbox"/> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> N°
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		MITSUBISHI PHARMA CORPORATION
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Code APE-NAF		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Domicile ou siège	Rue	2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku
	Code postal et ville	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 103-8405 TOKYO
	Pays	JP
Nationalité		JP
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Code APE-NAF		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Domicile ou siège	Rue	
	Code postal et ville	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Pays	
Nationalité		
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163 
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI

La présente invention concerne une nouvelle composition utilisable en thérapeutique, et plus particulièrement une nouvelle composition pharmaceutique combinant un anti-inflammatoire et le ténatoprazole, pour le traitement symptomatique de la douleur et des maladies inflammatoires en évitant les effets secondaires des anti-inflammatoires usuels.

Les anti-inflammatoires constituent une classe de médicaments largement utilisés depuis de nombreuses années. L'un des premiers anti-inflammatoires utilisés en thérapeutique est l'aspirine, dont les propriétés antipyrétiques, antalgiques et anti-agrégantes plaquettaires sont également bien connues et justifient son administration dans diverses indications. Ainsi, on estime que plusieurs millions de comprimés d'aspirine sont consommés chaque année dans le monde.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les médicaments le plus largement utilisés dans le traitement de la douleur et de l'inflammation aiguë. Ils se répartissent essentiellement entre les AINS classiques et les inhibiteurs des iso-enzymes-2 de la cyclo-oxygénase (COX-2).

Par exemple, l'aspirine, le diclofénac, l'étodolac, l'indométacine, le naproxène, l'ibuprofène et le piroxicam, sont des AINS classiques couramment prescrits pour le traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires et des arthroses.

Cependant, les AINS classiques présentent certains effets indésirables, et en particulier une tendance à induire des ulcérations gastriques ou intestinales (Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics; 9ème édition, McGraw Hill). Ces effets indésirables sont liés à l'inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase-1 (COX-1), isoforme constitutive. Ils sont d'autant plus gênants que le médicament doit être administré sur une période de temps plus longue, en particulier dans le traitement des affections chroniques.

La découverte de l'existence d'une autre isoforme de l'enzyme cyclo-oxygénase, la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), isoforme induite dans l'établissement de l'inflammation, a permis d'envisager la mise au point de médicaments potentiellement plus spécifiques et plus sûrs. Ces AINS disponibles aujourd'hui ont pour effet d'inhiber sélectivement l'action de la COX-2, et donc d'agir sur l'inflammation avec une plus faible incidence d'effets secondaires indésirables sur le tractus gastro-intestinal supérieur. Ainsi, des inhibiteurs de COX-2, tels que le célécoxib et le rofécoxib, ont été développés et constituent une nouvelle classe de médicaments pour le traitement symptomatique des maladies inflammatoires.

Toutefois, si les inhibiteurs de COX-2 permettent de réduire sensiblement les troubles majeurs, tels que les ulcères gastriques ou hémorragiques, liés à l'administration des AINS classiques, ils n'apportent pas d'amélioration significative en ce qui concerne les troubles mineurs tels que les gastralgies et les dyspepsies, et ils n'évitent pas tous les troubles majeurs. Ainsi, une étude récente a montré que les pourcentages de troubles mineurs chez des patients recevant du célécoxib étaient de 4,8% (gastralgies), 4,8% (symptômes dyspeptiques) et 2,4% (nausées), tandis que dans le cas d'un traitement par un AINS classique ces pourcentages sont respectivement de 6,2%, 5,9% et 3,4%. Des résultats semblables sont obtenus en comparant les traitements avec un autre inhibiteur de COX-2, le rofécoxib, et des AINS classiques.

Le ténatoprazole, c'est-à-dire la 5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, est décrit dans le brevet EP 254.588. Il fait partie des médicaments considérés comme des inhibiteurs de la pompe à protons, utiles pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux.

Le premier dérivé connu de cette série est l'oméprazole, décrit dans le brevet EP 001.529, qui possède des propriétés inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement

utilisé comme anti-ulcéreux en thérapeutique humaine. Parmi les autres inhibiteurs de la pompe à protons, outre l'oméprazole, on peut citer aussi le rabéprazole, le pantoprazole, le lansoprazole, qui présentent tous une analogie structurelle, et se rattachent au groupe des pyridinyl-méthyl-sulfinyl-benzimidazoles. Le ténatoprazole présente une structure analogue, mais du type imidazo-pyridine. Ces composés sont des sulfoxydes présentant une asymétrie au niveau de l'atome de soufre et sont donc généralement sous forme de mélange racémique de deux énantiomères.

L'oméprazole a aussi été envisagé dans le traitement des troubles du reflux gastro-oesophagien, mais son action dans une telle indication n'est pas totalement satisfaisante. Ainsi, des études ont montré que sa durée d'action, comme dans le cas des autres inhibiteurs de la pompe à protons, est insuffisante pour traiter efficacement le reflux nocturne.

Le ténatoprazole est décrit en détail dans le brevet EP 254.588, ainsi que ses propriétés inhibitrices de l'ATPase ( $H^+$  +  $K^+$ ) et de la sécrétion d'acide gastrique.

On a déjà proposé de prescrire des inhibiteurs de la pompe à protons, tels que l'oméprazole, à des patients traités par des anti-inflammatoires afin de limiter les effets secondaires et en particulier les complications liées aux lésions et ulcères gastriques, mais ces effets secondaires des anti-inflammatoires peuvent être très sévères et sont imprévisibles, notamment chez les sujets à risques tels que les personnes âgées, et l'administration conjointe d'un inhibiteur usuel de la pompe à protons ne répond pas de manière satisfaisante à la nécessité d'un traitement préventif.

L'association d'un analogue de la prostaglandine E1 tel que le misoprostol à un anti-inflammatoire tel que le diclofénac et a aussi été proposée pour traiter les effets secondaires d'ulcération gastrique de l'anti-inflammatoire,

mais la demi-vie d'élimination du misoprostol est trop courte pour procurer un effet prolongé.

Il subsiste donc un besoin d'un médicament à activité anti-inflammatoire qui puisse être utilisé dans des traitements prolongés sans entraîner d'effet secondaire néfaste, notamment chez les patients âgés ou présentant des risques d'ulcération gastro-duodénale, et en procurant en outre un effet préventif vis-à-vis de tels effets secondaires.

La présente invention a précisément pour objet de mettre à la disposition des praticiens un médicament destiné au traitement des manifestations douloureuses et inflammatoires, notamment au traitement symptomatique des maladies inflammatoires telles que, par exemple, les rhumatismes inflammatoires, l'arthrite et l'arthrose, et exerçant un effet préventif vis-à-vis des effets secondaires de lésions, et d'ulcérations gastroduodénales.

Les études réalisées par la demanderesse ont montré que l'association du ténatoprazole et d'un anti-inflammatoire procure des effets inattendus par rapport aux autres inhibiteurs de la pompe à protons et aux anti-inflammatoires, notamment les AINS, utilisés isolément ou en association. Plus particulièrement, il a été montré que l'association du ténatoprazole et d'un ou plusieurs anti-inflammatoires procure un contrôle de l'acidité gastrique combiné à l'action anti-inflammatoire procurant une efficacité améliorée et une meilleure sécurité d'emploi, et permet de traiter efficacement des patients souffrant de douleurs et de maladies inflammatoires, en particulier d'inflammations rhumatismales telles que l'arthrite, la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose en évitant les troubles digestifs induits par les anti-inflammatoires.

La présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique associant un inhibiteur de la pompe à protons spécifique, le ténatoprazole, et un ou plusieurs anti-inflammatoires.



La présente invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique pour administration par voie orale ou parentérale, comprenant du ténatoprazole et un ou plusieurs anti-inflammatoires, sous une forme adaptée au traitement symptomatique des manifestations douloureuses et inflammatoires.

L'invention a encore pour objet l'utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un anti-inflammatoire pour le traitement symptomatique des manifestations douloureuses et inflammatoires, ainsi que l'utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un anti-inflammatoire pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement symptomatique des manifestations douloureuses et inflammatoires.

Suivant l'invention, le ténatoprazole peut être utilisé sous forme libre ou sous forme de sel, et par exemple de sel de potassium, de magnésium, de sodium ou de calcium.

L'anti-inflammatoire utilisé dans les compositions suivant la présente invention peut être choisi parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) classiques et les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2. Ainsi, on peut associer le ténatoprazole et l'aspirine, ou un AINS classique choisi parmi le diclofénac, l'étodolac, l'indométacine, le naproxène, l'ibuprofène et le piroxicam. L'inhibiteur de cyclo-oxygénase-2 utilisé dans les compositions de l'invention peut être par exemple le célécoxib ou le rofécoxib.

Les compositions conformes à la présente invention peuvent être avantageusement utilisées, comme indiqué ci-dessus, dans tous les traitements des manifestations douloureuses et inflammatoires, en particulier chez les sujets âgés, les sujets présentant des antécédents ulcéreux, les patients sous traitement par de l'aspirine ou des anticoagulants, etc. Elles conviennent notamment au traitement des rhumatismes inflammatoires, en particulier l'arthrite et l'arthrose, des douleurs gingivales, etc, où elles évitent les complications digestives majeures et mineures liées aux anti-inflammatoires connus.

Les études effectuées par la demanderesse ont montré que ces symptômes peuvent être traités efficacement avec une composition conforme à la présente invention, associant le ténatoprazole et un anti-inflammatoire, et que l'avantage  
 5 constitué par le moindre risque ~~d'effets~~ secondaires, notamment de lésions et d'ulcères gastroduodénaux, résulte d'une forme d'activité spécifique du ténatoprazole complétant celle de l'anti-inflammatoire.

En effet, le ténatoprazole se distingue des autres  
 10 inhibiteurs de la pompe à protons par une demi-vie d'élimination étonnamment plus longue, et aussi par une exposition tissulaire importante, comme l'ont démontré les expérimentations effectuées par la demanderesse.

Ainsi, l'étude de phase I chez des individus de type  
 15 caucasien (n=8 par groupe) a permis de montrer l'influence de différentes doses de ténatoprazole sur les paramètres pharmacocinétiques, dans le cas d'une administration par voie orale en une dose unique, et pendant une période de 7 jours.

Les doses testées sont de 10, 20, 40 et 80 mg de  
 20 ténatoprazole.

Les résultats obtenus sont regroupés au Tableau 1 ci-après.

Tableau 1

	Dose unique				Dose répétée (7 jours)			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,9	2,4	5,3	8,3	1,6	3	5,5	11,8
T <sub>max</sub> (h)	4	4	3	3	3	2	3	2
T <sub>1/2</sub> (h)	5	6	6	7	5	8	9	9,2
AUC 0-t	8	24	43	97	13	36	75	218

25 Dans ce tableau, les abréviations utilisées ont les significations suivantes :

C<sub>max</sub> concentration maximale  
 T<sub>max</sub> temps pour obtenir la concentration maximale  
 T<sub>1/2</sub> temps de demi-vie d'élimination

AUC<sub>0-t</sub> aire sous la courbe, entre le temps 0 et la dernière concentration mesurable.

Les résultats exposés au Tableau 1 ci-dessus montrent que les moyennes de temps de demi-vie d'élimination sont comprises  
5 —entre 5 et 6 heures après administration d'une dose unique, et

entre 5 et 9,5 heures après 7 jours d'administration, selon la dose. Le ténatoprazole présente aussi de fortes valeurs d'AUC (aire sous la courbe) mettant en évidence un faible taux de métabolisme et/ou une forte biodisponibilité par voie orale.  
10 De plus, quelles que soient les conditions d'administration, unique ou répétée, les valeurs de C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> et AUC<sub>0-inf</sub> augmentent de manière linéaire. La valeur de AUC<sub>0-inf</sub> est calculée par extrapolation.

Une comparaison des valeurs d'AUC entre deux inhibiteurs  
15 de la pompe à protons, le lansoprazole et l'oméprazole, a déjà été faite par Tolman et al. (J. Clin. Gastroenterol., 24(2), 65-70, 1997) mais elle ne permet pas de juger de la supériorité d'un produit par rapport à un autre. En effet, différents critères entrent en jeu, à savoir le temps de  
20 régénération de la pompe, et le temps passé au-dessus de la concentration minimale nécessaire pour inhiber les pompes à protons. En ce qui concerne le temps de régénération des pompes, on observe que les pompes ont généralement une durée de demi-vie de l'ordre de 30 à 48 heures, et elles sont donc  
25 renouvelées totalement toutes les 72 à 96 heures.

L'étude pharmacocinétique réalisée par la demanderesse a montré que, grâce aux propriétés pharmacocinétiques inattendues exposées ci-dessus, le ténatoprazole permet de s'opposer au phénomène de régénération des pompes à protons en maintenant une concentration inhibitrice sur une période de temps  
30 suffisamment longue pour répondre aux deux critères précités.

Ainsi, l'exposition prolongée liée à la longue demi-vie d'élimination du ténatoprazole, mise en évidence par la valeur d'AUC, lui confère une plus longue présence au niveau des  
35 sites d'action et procure donc un effet pharmacodynamique

prolongé dans le temps. Les expérimentations montrent ainsi que le ténatoprazole possède un rapport demi-vie plasmatique / temps de régénération des pompes notablement plus élevé que celui des autres inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui permet de l'utiliser dans des pathologies où les médicaments actuels sont peu efficaces, en particulier dans le traitement des symptômes nocturnes du reflux gastro-oesophagien, ainsi que des ulcères gastriques et duodénaux.

5  
Aussi, lorsqu'il est associé à un anti-inflammatoire, tel que le diclofénac, le célécoxib, l'indométacine, le naproxène, 10 l'ibuprofène et le rofécoxib, de préférence par administration le soir au coucher, le ténatoprazole, par comparaison avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons, procure un avantage significatif en ce qui concerne la suppression de l'acidité 15 gastrique, et par conséquent permet une action efficace sur le pic nocturne d'acidité gastrique ainsi que sur les symptômes nocturnes chez les patients souffrant de reflux gastro-oesophagien, auquel il procure un soulagement important, même chez les patients réfractaires aux traitements classiques par 20 des inhibiteurs de la pompe à protons usuels tels que l'oméprazole.

La composition de la présente invention peut être administrée sous les formes usuelles adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou 25 parentérale, de préférence par ~~voie orale ou intraveineuse~~. On peut utiliser par exemple des formulations de comprimés ou de gélules contenant le ténatoprazole et l'anti-inflammatoire comme principes actifs, ou encore des émulsions ou solutions pour administration parentérale contenant un sel de ténato- 30 prazole associé à un ou plusieurs anti-inflammatoires, avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel.

Les doses unitaires peuvent contenir entre 10 et 60 mg de ténatoprazole et entre 10 et 500 mg d'anti-inflammatoire, en particulier le diclofénac, le naproxène, l'ibuprofène, le 35 célécoxib ou le rofécoxib.

A titre d'exemple, une formulation appropriée de gélule contenant du ténatoprazole associé à un anti-inflammatoire non stéroïdien classique, est indiquée ci-dessous :

	Ténatoprazole	20 mg
5	Diclofénac	100 mg
	excipients	q.s.p. 300 mg

Un exemple de formulation associant du ténatoprazole et un inhibiteur de cyclo-oxygénase est indiqué ci-dessous :

	Ténatoprazole	20 mg
10	Célécoxib	200 mg
	excipients	q.s.p. 300 mg

La posologie est déterminée par le praticien en fonction de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 20 et 40 mg, de ténatoprazole par jour, pour 20 à 1.600 mg d'anti-inflammatoire.

Par exemple, un traitement d'une poussée inflammatoire douloureuse d'arthrose du genou chez un sujet âgé peut consister en l'administration de 1 à 2 comprimés contenant chacun 20 mg de ténatoprazole et 100 mg de diclofénac, chaque soir pendant une période de temps qui peut être comprise entre 4 et 10 semaines, dans le cas d'un traitement d'attaque ou d'entretien.

Dans le cas d'affections sévères, il peut être efficace d'administrer le médicament dans un premier temps par voie intraveineuse, puis par voie orale. L'invention présente en outre l'avantage de permettre un traitement séquentiel efficace par simple administration, par semaine, d'un seul comprimé dosé à 20 ou 40 mg de ténatoprazole associé à 100 à 200 mg d'anti-inflammatoire par exemple le diclofénac, le célécoxib ou le rofécoxib.

L'étude de cas cliniques décrite ci-après a mis en évidence l'efficacité de la composition de l'invention.

**Tableau 2**  
Prévention des troubles digestifs

Age/sexe	Association AINS / ténato.	Rapport en poids	Durée de traite- ment	Trouble digestif grave	Trouble digestif mineur	Tolérance
45/F	Naproxène / T	500/20	8 sem.	0	0	+++
35/F	Diclofénac / T	100/20	12 sem.	0	0	+++
42/M	Ibuprofène / T	1600/20	8 sem.	0	0	+++
34/M	Diclofénac / T	100/20	8 sem.	0	0	+++
52/M	Célécoxib / T	200/20	8 sem.	0	0	+++
39/M	Célécoxib / T	200/20	10 sem.	0	0	+++

T = ténatoprazole

5 Le rapport en poids de l'AINS au ténatoprazole est exprimé en mg. Ainsi "Naproxène / T" "500/20" signifie une gélule associant 500 mg de naproxène et 20 mg de ténatoprazole. Le traitement comprenait l'administration d'une gélule par jour pendant la durée indiquée. Dans le cas de l'association de l'ibuprofène et du ténatoprazole, chaque gélule  
10 contenait 400 mg d'ibuprofène et 5 mg de ténatoprazole, et l'administration se faisait à raison de 4 gélules par jour.

Les résultats exposés au Tableau 2 ci-dessus montrent que l'administration d'une composition suivant l'invention, associant le ténatoprazole à un anti-inflammatoire non  
15 stéroïdien, n'a entraîné aucun trouble digestif, grave ou mineur, et que le traitement a été très bien toléré.

## REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique pour le traitement des manifestations douloureuses et inflammatoires caractérisée en ce qu'elle comprend en combinaison le ténatoprazole et un ou ~~plusieurs anti-inflammatoires.~~

5        2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2.

10       3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'anti-inflammatoire non stéroïdien est l'aspirine.

4. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'anti-inflammatoire non stéroïdien est choisi parmi le diclofénac, l'étodolac, l'indométacine, le naproxène, l'ibuprofène et le piroxicam.

15       5. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 est choisi parmi le rofécoxib et célécoxib.

20       6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le rapport en poids du ténaprazole à l'anti-inflammatoire est compris entre 1:2 et 1:40.

25       7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend des doses unitaires contenant entre 10 et 60 mg de ténaprazole et entre 10 et 500 mg d'anti-inflammatoire.

8. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le ténaprazole est sous forme de sel de potassium, de magnésium, de sodium ou de calcium.

30       9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous une forme pour administration orale ou parentérale.

10. Utilisation combinée du ténaprazole et d'au moins un anti-inflammatoire pour la fabrication d'un médicament

destiné au traitement des manifestations douloureuses et inflammatoires.





**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11 235°02

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75200 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1. / 2.  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260593

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B1365FR			
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0213M1			
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Composition pharmaceutique associant le ténatoprazole et un anti-inflammatoire.					
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> <table border="0" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top;">NEGMA GILD Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg 78117 TOUSSUS LE NOBLE France</td><td style="width: 50%; vertical-align: top;">MITSUBISHI PHARMA CORPORATION 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku 103-8405 TOKYO Japon</td></tr></table>				NEGMA GILD Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg 78117 TOUSSUS LE NOBLE France	MITSUBISHI PHARMA CORPORATION 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku 103-8405 TOKYO Japon
NEGMA GILD Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg 78117 TOUSSUS LE NOBLE France	MITSUBISHI PHARMA CORPORATION 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku 103-8405 TOKYO Japon				
<b>DÉSIGNED(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).					
Nom		SCHUTZE			
Prénoms		François			
Adresse	Rue	4, rue Charles Baudelaire			
	Code postal et ville	78860	ST NOM LA BRETECHE		
Société d'appartenance (facultatif)					
Nom		CHARBIT			
Prénoms		Suzy			
Adresse	Rue	10, rue Floris Osmond			
	Code postal et ville	94000	CRETEIL		
Société d'appartenance (facultatif)					
Nom		FICHEUX			
Prénoms		Hervé			
Adresse	Rue	26bis, boulevard de Strasbourg			
	Code postal et ville	94130	NOGENT SUR MARNE		
Société d'appartenance (facultatif)					
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163 21/10/2002					

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

  
N° 11235\*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

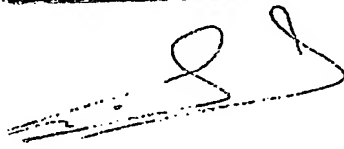
26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.**  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

09 113 W / 260399

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B1365FR	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0213115	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Composition pharmaceutique associant le ténatoprazole et un anti-inflammatoire.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> NEGMA GILD Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg 78117 TOUSSUS LE NOBLE France MITSUBISHI PHARMA CORPORATION 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku 103-8405 TOKYO Japon			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		HOMERIN	
Prénoms		Michel	
Adresse	Rue	9, villa des Roseraies	
	Code postal et ville	91080	COURCOURONNES
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		TACCOEN	
Prénoms		Alain	
Adresse	Rue	9, avenue de Villiers	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		INABA	
Prénoms		Yoshio	
Adresse	Rue	2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku	
	Code postal et ville		103-8405 TOKYO - Japon
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163 21/10/2002			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**